



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

Диагностическое значение определения IgG₄ сыворотки в дифференциальной диагностике склерозирующих холангитов

А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин, К.М.Н.

Адрес для переписки: Анна Константиновна Гусева, ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

Для цитирования: Гусева А.К., Охлобыстин А.В. Диагностическое значение определения IgG₄ сыворотки в дифференциальной диагностике склерозирующих холангитов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-42-46

Цель исследования – определить пороговые значения уровня сывороточных IgG, IgG₄ и соотношения IgG₄/IgG для дифференциальной диагностики IgG₄-склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита.

Материал и методы. Проведено одноцентровое исследование с участием 32 и 67 пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом, которые были верифицированы по критериям HISORt и EASL соответственно. Пациентам проводили определение общего IgG и IgG₄ иммуноферментным методом в сыворотке крови, а также рассчитывали соотношение IgG₄/IgG до начала проведения терапии глюкокортикостероидами. Референсные значения для IgG составили 7–16 г/л, а для IgG₄ ≤ 1,35 г/л. Пороговые значения сывороточных IgG, IgG₄, соотношения IgG₄/IgG для дифференциальной диагностики между первичным склерозирующим холангитом и IgG₄-склерозирующим холангитом определяли с применением ROC-анализа.

Результаты. Средний возраст дебюта IgG₄-склерозирующего холангита составил 59 ± 13 лет, первичного склерозирующего холангита – 41 ± 20 лет ($p < 0,001$). У 41,2% (95%-ный доверительный интервал 24,6–59,3) пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом изначально был установлен диагноз «первичный склерозирующий холангит». Медиана времени с момента дебюта заболевания до постановки диагноза IgG₄-склерозирующего холангита составила 10,5 месяцев. Медиана уровня сывороточного IgG₄ у пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом составила 2,7 г/л [1,92; 6,48], с первичным склерозирующим холангитом – 0,6 г/л [0,60; 1,45]. У 33% пациентов с первичным склерозирующим холангитом уровень IgG₄ крови был выше 1,35 г/л, а среди пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом 19,4% имели нормальные значения данного показателя. Пороговые значения сывороточных IgG и IgG₄, а также соотношения IgG₄/IgG для отличия первичного склерозирующего холангита и IgG₄-склерозирующего холангита составили 17,1 г/л (чувствительность 75,0% и специфичность 72,4%), 1,99 г/л (чувствительность 92,3% и специфичность 74,2%) и 0,11 (чувствительность 84,2% и специфичность 64,3%) соответственно.

Заключение. Пороговые значения IgG, IgG₄ и соотношения IgG₄/IgG в сыворотке крови могут быть использованы для дифференциальной диагностики первичного склерозирующего холангита и IgG₄-склерозирующего холангита.

Ключевые слова: IgG₄-склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит, иммуноглобулин G, иммуноглобулины G₄, ROC-анализ, cut-off



Введение

IgG₄-склерозирующий холангит (IgG₄-СХ) – билиарное проявление IgG₄-ассоциированной болезни (IgG₄-АБ), при котором происходит инфильтрация стенок желчных протоков IgG₄-позитивными плазматическими клетками с последующим фиброзированием как внутрипеченочных, так и внепеченочных желчных протоков, что приводит к образованию стриктур [1]. Изменения желчных протоков при IgG₄-СХ нередко имитируют первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени (EASL) рекомендует оценивать уровень сывороточного IgG₄ у каждого пациента с ПСХ на момент постановки диагноза [2]. Однако интерпретация повышенных значений вызывает затруднения, так как увеличение сывороточного IgG₄ не является строго специфичным для IgG₄-СХ [3–5]. По данным разных исследований, повышение IgG₄ > 1,35 г/л наблюдается у 9–36% пациентов с ПСХ [4–7]. В литературе отмечено, что увеличение уровня IgG₄ в крови в четыре раза имеет более высокую специфичность и положительное прогностическое значение (100%) для IgG₄-СХ, однако чувствительность этого показателя существенно снижалась до 42% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 31–55) [3, 8]. В исследованиях, посвященных определению порогового значения сывороточного IgG₄ при IgG₄-СХ и ПСХ, продемонстрирована значительная вариабельность данного показателя [3, 4]. В доступной нам литературе найдено лишь одно исследование, в котором оценивалось пороговое значение соотношения IgG₄/IgG в крови для дифференциальной диагностики IgG₄-АБ в сравнении с другими аутоиммунными заболеваниями, но без прицельной оценки этого показателя при IgG₄-СХ [9]. Поскольку тактика ведения и прогноз у пациентов с IgG₄-СХ и ПСХ значительно отличаются, поиск маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью при IgG₄-СХ представляется актуальной задачей.

Цель исследования – определение пороговых значений сывороточных IgG, IgG₄, соотношения IgG₄/IgG у пациентов с IgG₄-СХ и ПСХ для использования в дифференциальной диагностике.

Материал и методы

Проведено одноцентровое исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте 18 лет и старше с верифицированным IgG₄-СХ (n=32) и ПСХ (n=67), госпитализированные в период с 2019 по 2023 г. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Сеченовского Университета, и каждый пациент дал письменное информированное согласие. Все пациенты были включены в исследование после тщательного анализа их клинических и лабораторных данных, результатов лучевых методов исследований желчевыводящих путей (магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная панкреатикография (МРХПГ), компьютерная томография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ)) и морфологического исследования печени (при их наличии) (рис. 1). Для диагностики IgG₄-СХ использованы критерии HISORt [10]. Диагноз

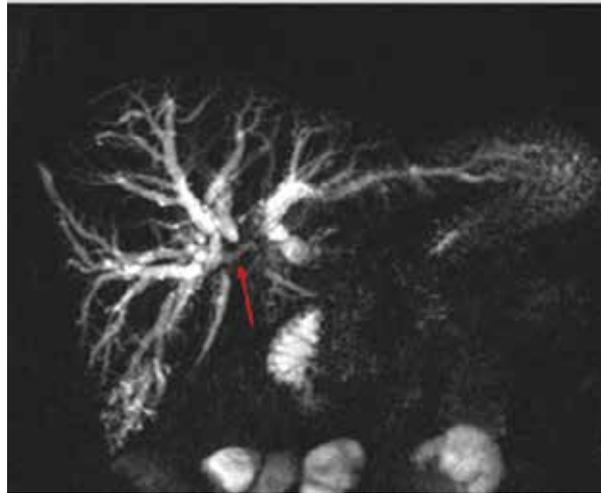


Рис. 1. Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография у пациента с IgG₄-склерозирующим холангитом: расширение внутрипеченочных желчных протоков. В области конfluence долевых протоков с переходом на секторальные протоки определяется опухолевое образование размером около 2,8 × 2,1 см, без четких границ с прилегающей печеночной паренхимой на уровне SIV-сегмента (стрелка)

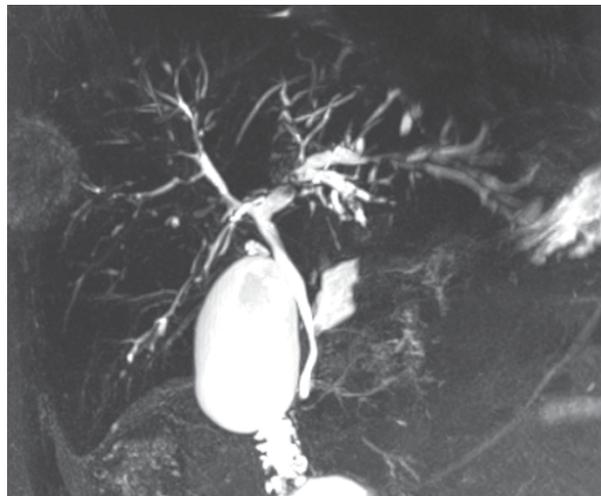


Рис. 2. Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография у пациента с первичным склерозирующим холангитом: внутрипеченочные желчные протоки в обеих долях печени умеренно неравномерно фокально четкообразно расширены, имеют множественные разноуровневые участки выпадения сигнала

ПСХ был установлен на основании следующих признаков: увеличение уровня маркеров холестаза (щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтрансфераза); характерные изменения желчных протоков, обнаруженные при МРХПГ и/или ЭРХПГ (короткие четкообразные сужения/дивертикулоподобные выпячивания протоков) (рис. 2); характерные изменения при морфологическом исследовании печени (перипортальный склероз, фиброз в виде «луковой шелухи»); отсутствие признаков вторичного склерозирующего холангита.



Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

Показатель	IgG ₄ -СХ	ПСХ	p
Возраст, лет, M (SD)	59 (13)	41 (20)	< 0,001
Мужской пол, абс. (%)	23 (71,9 %)	34 (54,0 %)	0,092
Время до установления диагноза, мес., Me [IQR]	10,5 [4,8; 22,5]	8,0 [4,0; 29,2]	0,646

Таблица 2. Показатели сывороточных IgG, IgG_p, IgG₄/IgG при IgG₄-склерозирующем холангитом и первичном склерозирующем холангитом

Показатель	IgG ₄ -СХ	ПСХ	p
Сывороточный IgG, г/л, Me [IQR]	19,58 [15,28; 26,00], n = 29	13,25 [10,54; 16,45], n = 60	< 0,001
Сывороточный IgG _p , г/л, Me [IQR]	2,70 [1,92; 6,48], n = 31	0,60 [0,60; 1,45], n = 39	< 0,001
IgG ₄ /IgG, Me [IQR]	0,15 [0,08; 0,31], n = 28	0,06 [0,04; 0,09], n = 38	< 0,001

Пациентам проводили определение общего IgG и IgG₄ иммуноферментным методом в сыворотке крови, а также рассчитывали соотношение IgG₄/IgG до начала проведения терапии глюкокортикостероидами. Референсные значения для IgG составили 7–16 г/л, а для IgG₄ ≤ 1,35 г/л.

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с использованием программы StatTech v.4.0.6 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) и межквартильного интервала (IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. P < 0,05 считали статистически значимым. Для определения пороговых значений сывороточных IgG, IgG_p, соотношения IgG₄/IgG применен ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

В ходе сравнительного анализа групп пациентов с IgG₄-СХ и ПСХ, полученных методом сплошной выборки, было обнаружено, что для обоих заболеваний характерно преобладание мужчин (71,9 и 54,0% соответственно), однако IgG₄-СХ дебютировал в более старшем возрасте (59 ± 13 лет) по сравнению с ПСХ (41 ± 20 лет) (p < 0,001). Характеристика включенных в исследование пациентов приведена в табл. 1.

У 41,2% (95% ДИ 24,6–59,3) пациентов с IgG₄-СХ изначально ошибочно был установлен диагноз ПСХ. Медиана времени с момента дебюта заболевания до постановки диагноза IgG₄-СХ составила 10,5 месяцев. Показатели сывороточных IgG, IgG_p, IgG₄/IgG были выше при IgG₄-СХ в сравнении с пациентами с ПСХ (p < 0,001) (табл. 2). У 19,4% пациентов с IgG₄-СХ уровень IgG₄ в крови был в пределах нормы, а у 33% пациентов с ПСХ отмечалось повышение данного показателя > 1,35 г/л.

С помощью проведения ROC-анализа для оценки зависимости вероятности развития ПСХ со значениями уровня IgG, IgG₄ сыворотки крови и их соотношения были установлены следующие пороговые значения. Так, пороговое значение сывороточного IgG в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 17,1 г/л, чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении IgG ниже данной величины составили 75,0 и 72,4% соответственно (рис. 3). Для сывороточного IgG₄ пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение

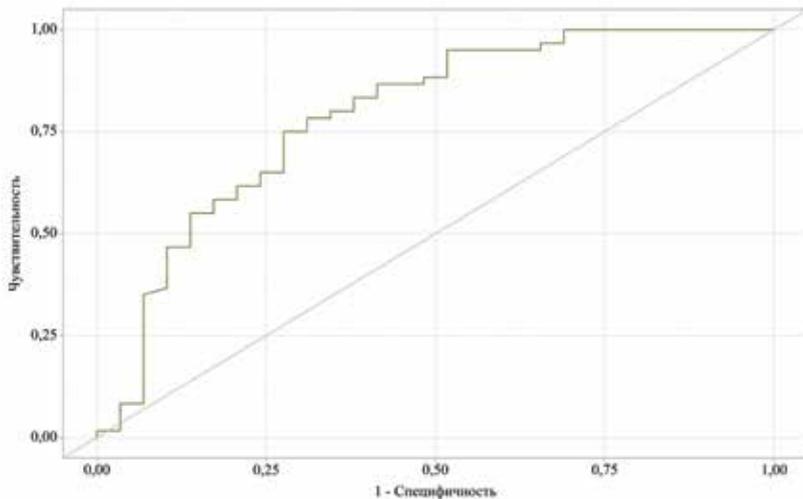


Рис. 3. Зависимость вероятности наличия ПСХ от уровня IgG сыворотки. Площадь под ROC-кривой составила 0,789 ± 0,055 с 95% ДИ 0,680–0,897. Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001)

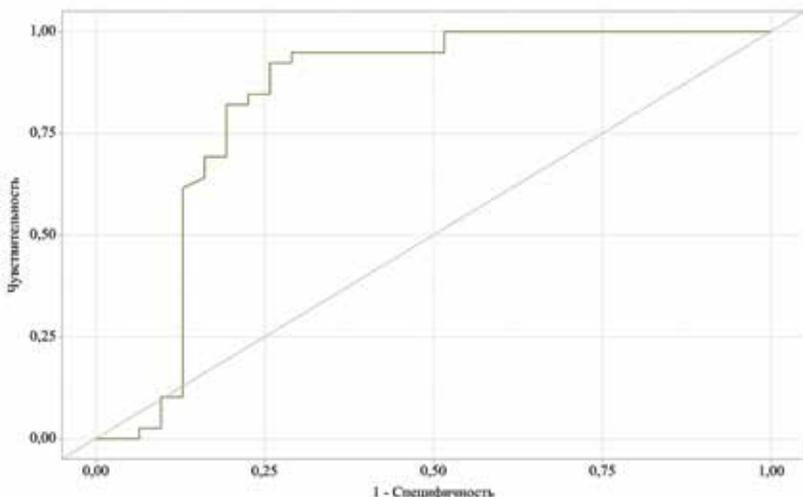


Рис. 4. Зависимость вероятности наличия ПСХ от уровня IgG₄ сыворотки: площадь под ROC-кривой составила 0,828 ± 0,052 с 95% ДИ 0,727–0,929. Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001)



индекса Юдена, составило 1,99 г/л, чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении IgG_4 ниже данной величины составили 92,3 и 74,2% соответственно (рис. 4). Наконец, пороговое значение соотношения IgG_4/IgG в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,11. Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении этого соотношения ниже указанной величины составили 84,2 и 64,3% соответственно (рис. 5; табл. 3).

Обсуждение

Дифференциальная диагностика между IgG_4 -СХ и ПСХ вызывает затруднения, поскольку клинико-инструментальные проявления у пациентов схожи. Наши результаты согласуются с выводами, полученными в других исследованиях. Например, в исследовании Н. Ohara и соавт. для отличия IgG_4 -СХ и ПСХ пороговое значение уровня сывороточного IgG_4 составляло 1,77 г/л с чувствительностью и специфичностью 91,5 и 87,6% соответственно [4]. В другом исследовании пороговое значение IgG_4 в крови составило 1,4 г/л с чувствительностью 90% и специфичностью 85% [3]. Более того, в некоторых исследованиях оценивали другие фракции IgG . Как было показано в работе М. Vujasinovic и соавт., сочетание нормального уровня IgG_2 и повышения IgG_1 ($8,2 \pm 2,6$) в крови указывало на большую вероятность наличия ПСХ [11]. Еще в одном исследовании выявлено, что повышение сывороточного IgG_4 до двух норм и соотношение $IgG_4/IgG_1 \geq 0,24$ характерны для IgG_4 -СХ с чувствительностью и специфичностью 86 и 95% соответственно [3]. Однако использование этого показателя затрудняется тем, что определение уровня IgG_1 и IgG_2 сыворотки в большинстве лабораторий недоступно. Также было выявлено, что соотношение $IgG_4/IgG > 0,129$ чаще ассоциировалось с IgG_4 -АБ (отношение шансов 31,25; 95% ДИ 15,31–63,79; $p < 0,001$) по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями, но при IgG_4 -СХ данное соотношение не исследовалось [9]. В нашей работе пороговое значение соотношения IgG_4/IgG в крови $< 0,11$ было характерно для пациентов с ПСХ. Помимо сывороточных уровней IgG_4 , также изучалось его содержание в желчи. Например, в двух исследованиях обнаружено, что пороговые значения IgG_4 в желчи, находящиеся в диапазоне 0,038–0,130 г/л, позволяли отличить IgG_4 -СХ от ПСХ и холангиокарциномы [12, 13]. Однако для внедрения данного метода в клиническую практику необходимо проведение дополнительных исследований, а также существуют определенные трудности с получением чистых образцов желчи у пациентов, в частности, установка наружных дренажей приводит к возникновению вторичной инфекции и присоединению инфекционного холангита.

Следует отметить, что исследование имеет определенные ограничения, включая использование

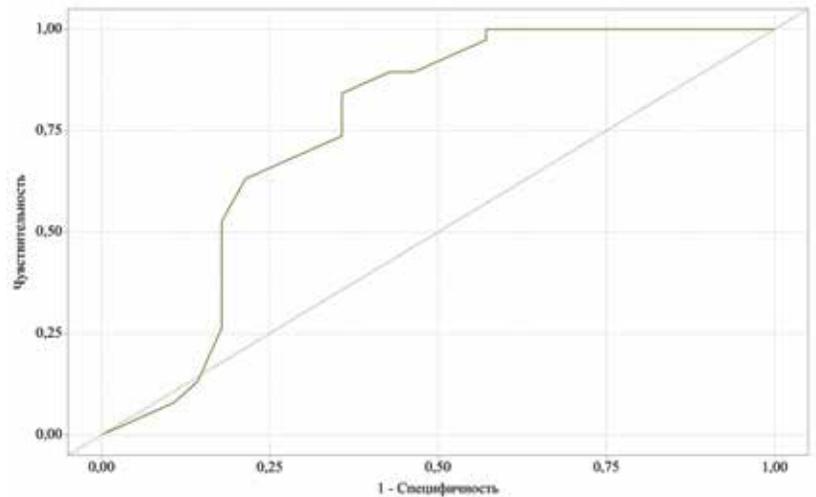


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ПСХ от значения соотношения IgG_4/IgG : площадь под ROC-кривой составила $0,756 \pm 0,062$ с 95% ДИ 0,634–0,878. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$)

Таблица 3. Пороговые значения соотношения IgG_4/IgG

Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
0,14	89,5	53,6	72,3	78,9
0,13	89,5	57,1	73,9	80,0
0,11	84,2	64,3	76,2	75,0
0,10	76,3	64,3	74,4	66,7
0,09	73,7	64,3	73,7	64,3
0,08	63,2	78,6	80,0	61,1
0,07	52,6	82,1	80,0	56,1

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

ретроспективного подхода и недостаточное изменение исследуемых параметров у части пациентов, что может повлиять на точность результатов. Кроме того, небольшая выборка исследования может сократить общую репрезентативность полученных данных. Необходимы дальнейшие многоцентровые и проспективные исследования для поиска высокочувствительных и специфичных маркеров для дифференциальной диагностики IgG_4 -СХ и ПСХ.

Заключение

По результатам проведенного исследования было выявлено, что уровни сывороточных IgG и IgG_4 , а также соотношение IgG_4/IgG были статистически значимо выше при IgG_4 -СХ в сравнении с ПСХ. Для дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG_4 -СХ установлены пороговые значения сывороточных IgG и IgG_4 , а также соотношения IgG_4/IgG : 17,1, 1,99 и 0,11 г/л соответственно. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Löhr J.M., Vujasinovic M., Rosendahl J., et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 10 (3): 185–197.
2. Chazouilleres O., Beuers U., Bergquist A., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2022; 197 (77): 761–806.
3. Boonstra K., Culver E.L., de Buy Wenniger L.M., et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2014; 59 (5): 1954–1963.
4. Ohara H., Nakazawa T., Kawa S., et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia).* 2013; 28 (7): 1247–1251.
5. Tan L., Guan X., Zeng T., et al. The significance of serum IgG4 and CA19-9, autoantibodies in diagnosis and differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2018; 53 (2): 206–211.
6. Hirano K., Kawabe T., Yamamoto N., et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 367: 181–184.
7. Manganis C.D., Chapman R.W., Culver E.L. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26 (23): 3126–3144.
8. Oseini A.M., Chaiteerakij R., Shire A.M., et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (3): 940–948.
9. Wang W., Li Y., Feng H. The Significance of serum IgG4/IgG and IgG4/IgG1 ratio in the diagnosis value of IgG4-related diseases. *Discov. Med.* 2023; 35 (177): 476–482.
10. Ghazale A., Chari S.T., Zhang L., et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008; 134 (3): 706–715.
11. Vujasinovic M., Maier P., Maetzel H., et al. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* 2020; 8 (5): 584–593.
12. Navaneethan U., Gutierrez N.G., Jegadeesan R., et al. IgG4 levels in bile for distinguishing IgG4-associated cholangiopathy from other biliary disorders: a single blinded pilot study. *Clin. Endosc.* 2014; 47 (6): 555–559.
13. Vosskuhl K., Negm A.A., Framke T., et al. Measurement of IgG4 in bile: a new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. *Endoscopy.* 2012; 44 (1): 48–52.

Diagnostic Utility of Serum IgG₄ Determination in the Differential Diagnosis of Sclerosing Cholangitis

A.K. Guseva. A.V. Okhlobystin, PhD

I.M. Sechenov First Moscow University (Sechenov University)

Contact person: Anna K. Guseva. ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

The aim: to determine the cut-off levels of serum IgG, IgG₄ and IgG₄/IgG ratio for the differential diagnosis of IgG₄-sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis.

Material and methods. We conducted a single-center study of 32 and 67 patients with IgG₄-sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis, which were verified according to HISORT and EASL criteria, respectively. Patients underwent determination of total IgG and IgG₄ in serum by enzyme immunoassay, and the IgG₄/IgG ratio was calculated before the initiation of glucocorticoid therapy. The reference values for IgG were 7–16 g/L and for IgG₄ ≤ 1.35 g/L. ROC-analysis was used to determine the cut-off values of serum IgG, IgG₄, IgG₄/IgG ratio for differential diagnosis between primary sclerosing cholangitis and IgG₄-sclerosing cholangitis.

Results. The mean age at diagnosis of IgG₄-sclerosing cholangitis was 59 ± 13 years and primary sclerosing cholangitis was 41 ± 20 years ($p < 0.001$). IgG₄-sclerosing cholangitis was initially misdiagnosed as primary sclerosing cholangitis in 41.2% of patients (95% CI 24.6–59.3). The median time before diagnosis of IgG₄-sclerosing cholangitis was 10.5 months. The median serum IgG₄ level was 2.7 g/L [1.92; 6.48] in patients with IgG₄-sclerosing cholangitis and 0.6 g/L [0.60; 1.45] in patients with primary sclerosing cholangitis. 33% of patients with primary sclerosing cholangitis had blood IgG₄ levels exceeded 1.35 g/L. Whereas among patients with IgG₄-sclerosing cholangitis, 19.4% had normal values of this parameter. The cut-off values of serum IgG and IgG₄ and IgG₄/IgG ratios for distinguishing primary sclerosing cholangitis from IgG₄-sclerosing cholangitis were 17.1 g/L (sensitivity 75.0% and specificity 72.4%), 1.99 g/L (sensitivity 92.3% and specificity 74.2%), and 0.11 (sensitivity 84.2% and specificity 64.3%), respectively.

Conclusions. The cut-off values of IgG, IgG₄ concentration and IgG₄/IgG ratio in serum can be used for differential diagnosis of primary sclerosing cholangitis and IgG₄-sclerosing cholangitis.

Keywords: IgG₄-related sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, immunoglobulin G, immunoglobulins G₄, ROC analysis, cut-off